

11246



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS
Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN
DEPARTAMENTO DE UROLOGIA

RECURRENCIA BIOQUIMICA SEGUN EL GRUPO DE RIESGO
EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PROSTATA

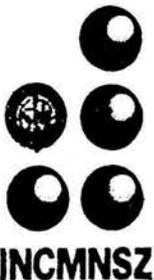
T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN UROLOGIA

P R E S E N T A :

FRANCISCO TOMAS RODRIGUEZ COVARRUBIAS

ASESOR DE TESIS: ERNESTO LOPEZ CORONA



MEXICO, D. F.,

AGOSTO DE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



Vo. Bo.
 SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 FACULTAD DE MEDICINA
 UNAM
 DR. LEONARDO C. RUIZ PEREZ
 JEFE DE LA SUBDIVISION DE
 ESPECIALIZACIONES MEDICAS

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
 SALVADOR ZUBIRAN**

México, D.F., a 02 de agosto de 2004.

Dr. Enrique Graue Wiecers
 Jefe de la División de Estudios de Posgrado
 Facultad de Medicina, UNAM
 Presente

Por medio del presente, comunico a usted que por parte de esta Dirección de Enseñanza no tiene inconveniente alguno para que el **Dr. FRANCISCO TOMAS RODRÍGUEZ COVARRUBIAS**, médico de cuarto año de la especialidad en Urología realicé sus trámites necesarios para el diplomación oportuna con el artículo publicado en la Revista Mexicana de Urología titulado **"RECURRENCIA BIOQUÍMICA SEGÚN EL GRUPO DE RIESGO EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA"**

Atentamente,


 Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
 Director de Enseñanza


INCMNSZ
 INSTITUTO NACIONAL
 DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
 "DR. SALVADOR ZUBIRAN"
 DIRECCION DE ENSEÑANZA
 México, D.F.

Investigación
 Tradición Servicio
 Asistencia Docencia
 20007700

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
 NOMBRE: Francisco Tomás Rodríguez Covarrubias
 FECHA: 6 octubre 2004
 FIRMA: 

- Vasco de Quiroga 15,
- Delegación Tlalpan
- C.P. 14000 México, D.F.
- Tels. 55-73-12-00
- 55-73-06-11



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIONES
MEDICAS

OFICIO FMED/SEM/1673/2004

ASUNTO: Autorización del trabajo de investigación
del Dr. Francisco tomas Rodríguez Covarrubias.

DR. ISIDRO AVILA MARTINEZ
SECRETARIO DE SERVICIOS ESCOLARES
DE LA FACULTAD DE MEDICINA
Presente.

Estimado Dr. Avila Martínez:

Me permito informar a usted que el **Dr. Francisco Tomás Rodríguez Covarrubias**, alumno del curso de especialización en **Urología** en el **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Dr. Salvador Zubirán"**, presenta el trabajo de investigación intitulado **"Recurrencia Bioquímica según el grupo de riesgo en pacientes con adenocarcinoma de próstata"**.

De conformidad con el artículo 21 capítulo 5º. de las Normas Operativas del Plan Unico de Especializaciones Médicas (PUEM) se considera que cumple con los requisitos para validarlo como el trabajo formal de Investigación que le otorga el derecho de la diplomación como especialista.

Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cd. Universitaria, D. F. a 3 de agosto de 2004

JEFE DE LA SUBDIVISION

DR. LEOBARDO C. RUIZ PEREZ

LCRP*ajr.



Recurrencia bioquímica según el grupo de riesgo en pacientes con adenocarcinoma de próstata

Francisco Rodríguez-Covarrubias,* Ricardo Castillejos-Molina,* Mariano Sotomayor de Zavaleta,* Jorge Sánchez-Montiel,* Guillermo Feria-Bernal,* Fernando Gabilondo-Navarro,* Ernesto López-Corona*

RESUMEN

Introducción. El nivel de APE, la suma de Gleason y el estadio clínico (TNM) son factores pronósticos importantes para predecir la sobrevida libre de recurrencia después de tratamiento primario ya sea PRR, RT o braquiterapia. Tomando como base estos parámetros se han descrito grupos de riesgo para identificar la posibilidad de falla del APE después del tratamiento definitivo. **Objetivo.** Determinar la recurrencia bioquímica después de la PRR, así como analizar la sobrevida general, sobrevida causa específica, comparar la recurrencia bioquímica por grupos de riesgo y clínicamente localizado, los cuales se distribuyeron en tres grupos de riesgo: Grupo 1 (Riesgo bajo): APE < 10 ng/mL, escala de Gleason de 2 a 6 y estadio cT1-2a; Grupo 2 (Riesgo intermedio): APE 10-20 ng/mL, Gleason 7 y/o estadio cT2b; y Grupo 3 (Riesgo alto): APE > 20 ng/mL, Gleason 8 a 10 y/o estadio cT2c-T3. **Resultados.** Se demostró recaída bioquímica en 38 (35%) de los 109 pacientes. La sobrevida libre de recurrencia bioquímica a tres, cinco y ocho años fue de 57, 53 y 47%, respectivamente. La recurrencia bioquímica se presentó en 23% de los pacientes del grupo 1, 36% del grupo 2 y 55% del grupo 3 ($p = 0.036$). Por grupo de riesgo la sobrevida libre de recurrencia bioquímica a cinco años fue de 79, 53 y 21% para el grupo de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente ($p = 0.011$). En el análisis multivariado el estadio patológico, la extensión extraprostática, el nivel de APE y el grupo de riesgo mostraron asociación altamente significativa con la recurrencia bioquímica (todas con $p < 0.05$). **Conclusiones.** Los pacientes tratados mediante prostatectomía radical en nuestra Institución tienen un pronóstico similar a lo reportado en la literatura según el grupo de riesgo en que se presentan. El APE, el estadio patológico y el grupo de riesgo son variables pronósticas de recurrencia bioquímica. A pesar de que la mortalidad causa específica fue baja, un mayor seguimiento de los pacientes reflejará la importancia de la recurrencia bioquímica.

Palabras clave: Cáncer de próstata, prostatectomía radical, grupo de riesgo.

ABSTRACT

Introduction. PSA level, Gleason score and clinical stage (TNM) are important prognostic factors to predict free-recurrence survival after primary treatment, such as radical retropubic prostatectomy (RRP), radiothe-

* Departamento de Urología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

rapy or brachytherapy. Risk groups for identifying the possibility of PSA test failure after definitive treatment have been described with basis on these parameters. **Objective.** To determine biochemical recurrence after RRP, as well as to analyze general survival, specific-cause survival, to compare biochemical recurrence among risk groups and to evaluate which preoperative variables are associated to biochemical recurrence. **Material and methods.** The study group consists in 109 patients diagnosed as organ-confined prostatic cancer submitted to RRP. They were distributed in three risk group: Group 1 (low risk): PSA < 10 ng/mL, Gleason score from 2 to 6 and clinical stage cT1-2a; Group 2 (medium risk): PSA 10-20 ng/mL, Gleason score of 7 and/or stage cT2b; and Group 3 (high risk): PSA > 20 ng/mL, Gleason score from 8 to 10 and/or stage cT2c-T3. **Results.** Biochemical relapse was demonstrated in 38 (35%) of 109 patients. Biochemical recurrence-free survival at 3, 5 and 8 years was 57%, 53% and 47%, respectively. Biochemical recurrence was presented in 23% of patients from group 1, 36% of group 2 and 55% of group 3 ($p = 0.036$). By risk group, biochemical recurrence-free survival at 5 years follow-up was 79%, 53% y 21% for low risk, medium risk and high risk groups, respectively ($p = 0.011$). In multivariate analysis, pathological stage, extraprostatic invasion, PSA level and risk group showed high significative association with biochemical recurrence (all of them with $p < 0.05$). **Conclusions.** Patients treated with radical prostatectomy in our institution have a similar prognosis by risk group as reported in the literature. PSA, pathological stage and risk group are prognostic variables of biochemical recurrence. Notwithstanding cause-specific mortality was low, a more long-term follow-up of this patients will show the importance of biochemical recurrence.

Key words: Prostate cancer, radical prostatectomy, risk group.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es el tumor no dermatológico más común en los países desarrollados y el sexto más frecuente en el mundo (nuevos casos). En el año 2000 se estimaron 513,000 nuevos casos (9.7% de todos los tumores) a nivel mundial, con una incidencia de 15.3% en países desarrollados y de 4.3% en países en vías de desarrollo.¹ En México, durante el año 2001, fueron reportados 4,015 casos. La detección temprana y el tratamiento del CaP sigue siendo un reto. A pesar del advenimiento del antígeno prostático específico (APE) y de los programas de rastreo para el diagnóstico temprano, en nuestro país, donde no se realiza tamizaje, continuamos observando una proporción elevada de pacientes con CaP en estadios avanzados. El nivel de APE, la suma de Gleason y el estadio clínico (TNM) son factores pronósticos importantes para predecir la sobrevida libre de recurrencia después de tratamiento primario ya sea prostatectomía radical, radioterapia externa o braquiterapia.^{2,3} Tomando como base estos parámetros se han descrito grupos de riesgo en forma preoperatoria para identificar la posibilidad de

falla del APE después del tratamiento definitivo.⁴ A pesar de ser ampliamente usada la información pronóstica que ofrece la categorización preoperatoria en grupos de riesgo propuesta por D'Amico y cols.,⁴ para nuestro conocimiento, no existe ningún estudio que analice la aplicabilidad de dicha clasificación en pacientes mexicanos. El objetivo de este estudio fue realizar un análisis de los resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata clínicamente localizado en nuestra Institución y comparar los resultados de la sobrevida libre de recurrencia bioquímica según los grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) para determinar su aplicabilidad en nuestros pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio consistió en la revisión retrospectiva de la serie de pacientes con CaP clínicamente localizado sometidos a prostatectomía radical retropúbica (PRR) en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), así como los casos operados por un urólogo del INCMNSZ en el hospital Médica Sur en el periodo comprendido entre enero de 1994 y junio del 2003. Los criterios de inclusión consis-

tieron en pacientes llevados a PRR y linfadenectomía pélvica, con un seguimiento mínimo de tres meses, que no recibieron tratamiento adyuvante, y que contaran con información clínica completa (APE, estadio clínico y biopsia revisada en el INCMNSZ). El seguimiento de los pacientes incluyó la determinación del APE y tacto rectal cada tres meses el primer año después de la cirugía, cada seis meses el segundo año y en forma anual posteriormente.

Las variables clínicas analizadas fueron edad, estadio clínico, APE, suma de Gleason en la biopsia, fecha de cirugía, la fecha de recurrencia del APE, determinada al encontrar un nivel de APE ≥ 0.4 ng/mL en dos ocasiones, así como la sobrevida causa específica y general. Las variables patológicas revisadas fueron el estadiaje patológico, los márgenes quirúrgicos y la suma de Gleason definitiva. El estadio clínico se determinó de acuerdo con los hallazgos del examen digital rectal (EDR) usando el sistema de estadiaje TNM 2002 de la AJCC.⁵ Los pacientes se distribuyeron en tres grupos de riesgo basados en lo descrito por D'Amico y cols.⁴ Grupo 1 (Riesgo bajo): APE < 10 ng/mL, escala de Gleason de 2 a 6 y estadio cT1-2a; Grupo 2 (Riesgo intermedio): APE 10-20 ng/mL, Gleason 7 y/o estadio cT2b; y Grupo 3 (Riesgo alto): APE > 20 ng/mL, Gleason 8 a 10 y/o estadio cT2c-T3. El objetivo principal del estudio fue determinar la recurrencia bioquímica después de la PRR. Como objetivos secundarios fueron analizar la sobrevida general, sobrevida causa específica, comparar la recurrencia bioquímica por grupos de riesgo y evaluar qué variables preoperatorias se asociaron a la recurrencia bioquímica.

Análisis estadístico

Para variables categóricas se utilizó la prueba de χ^2 . El análisis de sobrevida se determinó utilizando el método de Kaplan-Meier y la comparación de los grupos se llevó a cabo mediante el examen de log-rank. Igualmente se realizó estudio multivariado mediante análisis de regresión proporcional de riesgos de Cox incluyendo variables clínicas y patológicas para determinar cuáles se asociaron a recurrencia bioquímica. Se consideraron resultados significativos al encontrar una

$p < 0.05$ doble cola. Se empleó el programa SPSS 8.0 (Chicago, IL) para llevar a cabo los diversos análisis.

RESULTADOS

En el periodo de estudio 124 pacientes fueron llevados a PRR por el diagnóstico de CaP clínicamente localizado. De éstos, 15 casos fueron excluidos debido a que sólo se realizó linfadenectomía pélvica, no contaban con información completa en el expediente clínico o por seguimiento breve. Por lo tanto, la población en estudio consistió de 109 pacientes. Las características clínicas se incluyen en el *cuadro 1*. La edad promedio fue de 64.5 ± 6.24 años (rango de 48 a 76) y el promedio del APE preoperatorio fue de 13.53 ± 8.76 ng/mL (rango de 1 a 92.8). Encontramos que una proporción significativa de nuestros pacientes se diagnosticaron en estadios

Cuadro 1. Características clínicas preoperatorias e histopatológicas.

Variable	No.	(%)
Edad (\pm DE)	64.5 ± 6.2	
APE (\pm DE)	13.5 ± 8.7	
Estadio clínico		
cT1a-b	5	5
cT1c	59	54
cT2a	32	29
cT2b	9	8
cT2c-T3	4	4
Suma de Gleason de biopsia		
2-6	80	74
7	18	16
8-10	11	10
Estadio patológico		
pT2	67	60
pT3a-b	21	20
pT3c	15	14
N(+)	6	6
Márgenes quirúrgicos		
Negativos	80	73
Positivos	29	27
Suma de Gleason		
4-6	46	42
7	49	45
8-10	14	13

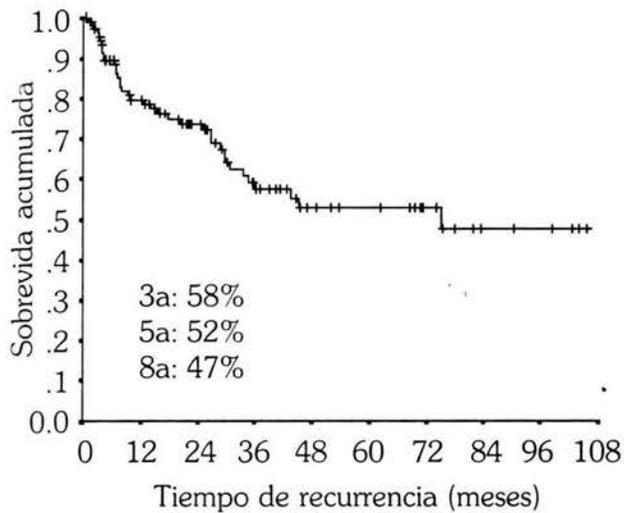


Figura 1. Sobrevida libre de recurrencia bioquímica.

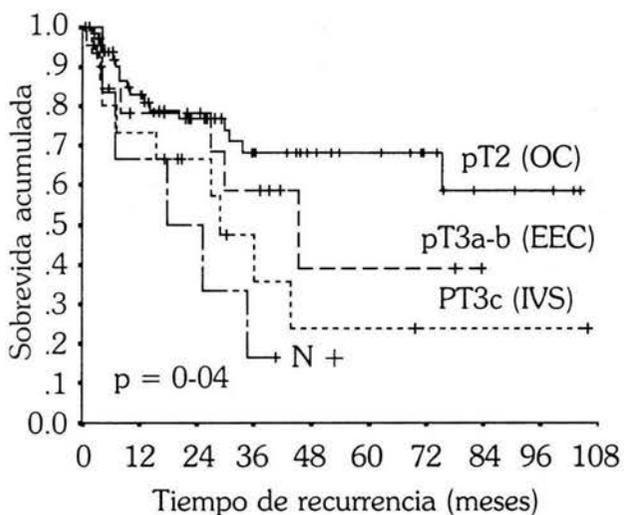


Figura 2. Sobrevida libre de recurrencia bioquímica según el estadio patológico.

tempranos al encontrar que 59% se hallaban en estadios clínicos T1b-c. Igualmente, la mayoría de nuestros pacientes presentaron una suma de Gleason en la biopsia menor de 7 (74%).

Las características patológicas se incluyen en el cuadro 1, 60% de los pacientes tuvieron enfermedad confinada a la próstata (pT2), 34% extensión extracapsular o invasión a vesículas seminales (EEC / IVS) y solamente en 6% de los casos se descubrieron ganglios positivos (N+) en el análisis definitivo. Se encontraron márgenes quirúrgicos positivos en 29 (27%) casos y la suma de

Gleason fue > 7 en la mayoría de nuestros pacientes (58%).

Sobrevida libre de recurrencia bioquímica a cinco años

Se demostró recaída bioquímica en 38 (35%) de los 109 pacientes. La supervivencia libre de recurrencia bioquímica a tres, cinco y ocho años fue de 57, 53 y 47%, respectivamente. La mediana de tiempo para recaída fue de 17 meses (intervalo tres a 75 meses) en los pacientes que sufrieron recurrencia. Por estadio patológico la recurrencia bioquímica fue de 68% en pT2, 38% en pT3a-b, 24% en pT3c y 17% en N+ (p = 0.04) (Figura 2). De acuerdo con la suma de Gleason la supervivencia libre de recurrencia a cinco años fue de 63, 50 y 16% para Gleason 2 a 6, 7 y 8 a 10, respectivamente (p = 0.06, Gleason 2 a 6 vs. 8 a 10) (Figura 3). Al categorizar los niveles de APE en ≤10, 10-20 o > 20 la supervivencia libre de recurrencia a cinco años fue de 63, 48 y 20%, respectivamente (p = 0.042) (Figura 4). Durante el seguimiento se registraron cinco (4.5%) muertes, de las cuales cuatro (3.6%) fueron causadas por CaP.

Análisis por grupos de riesgo

La distribución de nuestros pacientes de acuerdo con los grupos de riesgo fue de 44 (40%)

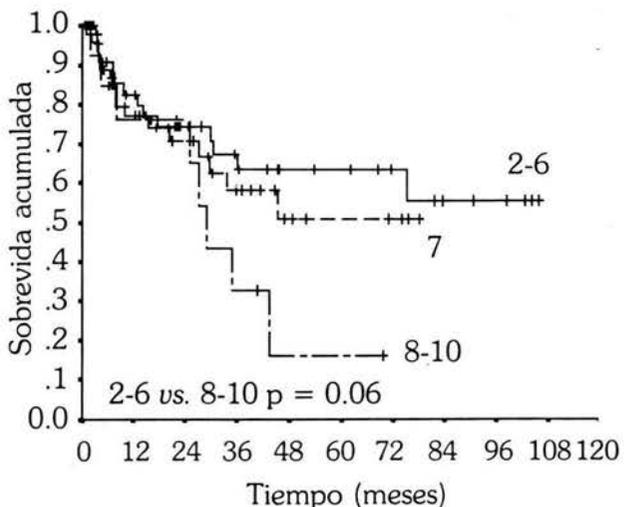
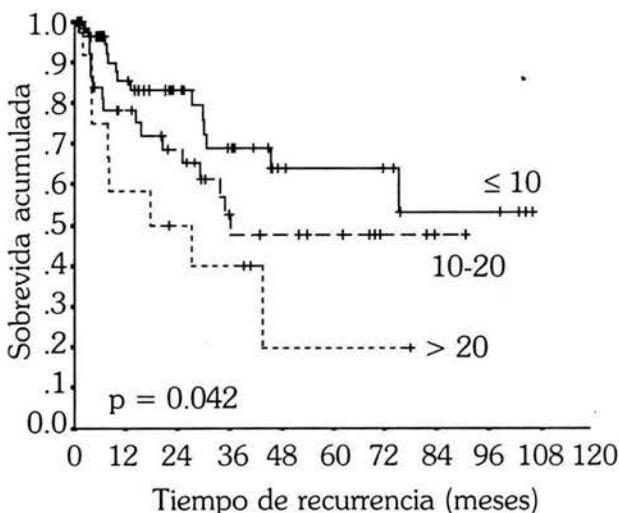
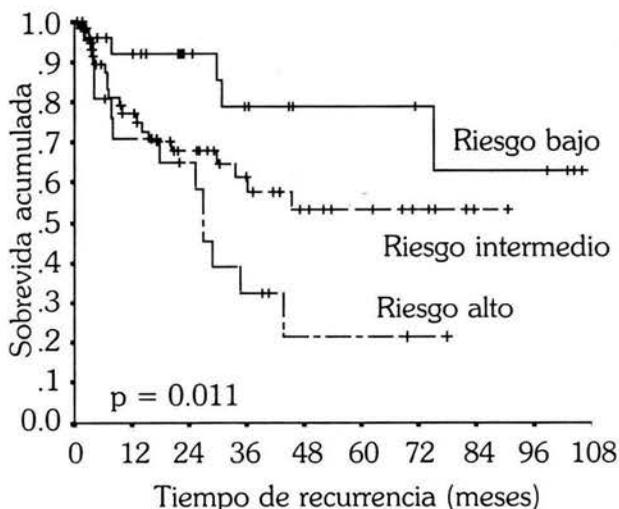


Figura 3. Sobrevida libre de recurrencia bioquímica de acuerdo con la suma de Gleason definitiva.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**Cuadro 2.** Distribución por grupos de riesgo.

Grupo de Riesgo	No.	(%)	No recurrió (%)	Recurrió (%)	p
Bajo	44	40	77	23	0.036
Intermedio	43	39	64	36	
Alto	22	21	45	55	

**Figura 4.** Supervivencia libre de recurrencia según el nivel del APE.**Figura 5.** Supervivencia libre de recurrencia bioquímica por grupo de riesgo.

pacientes que correspondieron al Grupo 1 (riesgo bajo), 43 (39%) al Grupo 2 (riesgo intermedio) y 22 (21%) al Grupo 3 (riesgo alto) (Cuadro 3). El

tiempo promedio de seguimiento fue de 40.5 meses (rango 3 a 106 meses).

La recurrencia bioquímica se presentó en 23% de los pacientes del grupo 1, 36% del grupo 2 y 55% del grupo 3 ($p = 0.036$) (Cuadro 2). Por grupo de riesgo la supervivencia libre de recurrencia bioquímica a cinco años fue de 79, 53 y 21% para el grupo de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente ($p = 0.011$) (Figura 5). De todas las variables analizadas, mediante análisis multivariado se pudo determinar que el estadio patológico, la extensión extraprostática, el nivel del APE y el grupo de riesgo mostraron asociación altamente significativa con la recurrencia bioquímica (todas con $p < 0.05$), en cambio, el estadio clínico, el Gleason, los márgenes quirúrgicos y la edad no mostraron correlación significativa.

DISCUSIÓN

La detección del CaP en etapas tempranas en nuestro país no es común debido a la falta de programas adecuados de tamizaje. El APE es el método más aceptado para la detección temprana, evaluación de tratamiento y seguimiento de los pacientes con CaP. En la actualidad la PRR es considerada el estándar de oro para el tratamiento del CaP órgano-confinado, sin embargo, existen otras opciones terapéuticas como la radioterapia externa y braquiterapia que han demostrado resultados similares a los de la PRR.

D'Amico, y cols. describieron grupos de riesgo utilizando la medición del APE, el estadio clínico (TNM-AJCC) y la suma de Gleason para predecir la posibilidad de recaída bioquímica después del tratamiento definitivo. De acuerdo con sus resultados, los pacientes en bajo riesgo tienen una probabilidad de encontrarse libres de recaída bioquímica a cinco años de 96%, los del grupo intermedio de 60% y los del grupo de riesgo alto

de 30%. Al comparar nuestros resultados con los de D'Amico y cols. se encontró que existe similitud (79, 53 y 21% para riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente), principalmente en los grupos de riesgo intermedio y alto. En cuanto al grupo de riesgo bajo, nuestra serie se encuentra ligeramente por debajo. Nos atrevemos a especular que la causa más probable de esta ligera disparidad es que a diferencia del grupo de Boston no es un solo patólogo quien revisa las piezas quirúrgicas, lo cual genera disparidad en los criterios histopatológicos; igualmente, el equipo que realiza las PRR está compuesto por múltiples adscritos en nuestra institución, lo cual conlleva a discrepancias en la técnica quirúrgica. Como consecuencia a esta falta de homogeneidad en los resultados de la PRR se pueden crear variaciones en la formación de los grupos de riesgo reflejadas en las diferencias observadas en la recurrencia bioquímica, lo cual es más evidente en los grupos de riesgo bajo, pues son en ellos en donde las finezas del estadiaje son más evidentes. En cambio en los grupos de riesgo intermedio y alto, en donde la presencia de enfermedad avanzada es relativamente fácil de determinar, se observó gran similitud entre nuestros resultados y los de D'Amico. La importancia de la clasificación en grupos de riesgo radica en la identificación de pacientes en riesgo mayor de recurrencia bioquímica que puedan beneficiarse de tratamientos adyuvantes. Mediante el análisis hecho en nuestra institución podemos concluir que la clasificación de grupos de riesgo publicada por D'Amico y cols. puede emplearse en nuestra población y que genera pronósticos similares a lo observado en los Estados Unidos.

Al analizar la sobrevivencia libre de recaída bioquímica por estadio patológico, APE y grupo de riesgo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, cuando dicho análisis se realizó tomando en cuenta la suma de Gleason, sólo se encontró diferencia significativa al comparar a los pacientes con Gleason 2 a 6 vs. 8-10. Por lo tanto, dichas variables son útiles como instrumentos para predecir la posibilidad de recaída bioquímica en pacientes con CaP clínicamente localizado tratados mediante PRR en nuestra Institución. Es importante mencionar

que existen otras variables como % biopsias positivas, nomogramas postoperatorios, IGF-1, etc., que aunadas a las utilizadas en este estudio pueden predecir con mayor exactitud el riesgo de recaída bioquímica.

CONCLUSIONES

El cáncer de próstata continúa siendo una causa importante de morbimortalidad en nuestro medio. Los pacientes tratados mediante prostatectomía radical en nuestra Institución, tienen un pronóstico similar a lo reportado en la literatura según el grupo de riesgo en que se presentan. El APE, el estadio patológico y el grupo de riesgo son variables pronósticas de recurrencia bioquímica. A pesar de que la mortalidad causa específica fue baja, un mayor seguimiento de los pacientes reflejará la importancia de la recurrencia bioquímica. Es importante la estandarización de la técnica quirúrgica y el análisis histopatológico para optimizar el tratamiento de nuestros pacientes, ya que esto nos permitirá identificar a los pacientes que requieran terapia adyuvante.

REFERENCIAS

1. Grönberg Henrik. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 361: 859-64.
2. Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, y cols. Combination of prostate specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathologic stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277: 1445-52.
3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Prostate specific antigen failure despite pathologically organ confined and margin-negative prostate cancer: The basis for an adjuvant therapy trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1465-9.
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or Interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969-74.
5. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. American Joint Committee on Cancer, Manual for staging cancer. 6th Ed. New York, NY: Springer; 2002, p. 337-46.
6. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:1164-72.

7. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, et al. Predicting disease recurrence in intermediate and high-risk patients undergoing radical prostatectomy using percent positive biopsies: results from CaPSURE. *Urology* 2002; 59: 560-5.
8. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urology* 2003; 170: 1792-7.